

**ANA LUIZA BASSOLI SCORALICK**

**INVESTIGAÇÃO DETALHADA DA UTILIDADE DO TESTE DE  
SOBREGARGA HÍDRICA EM PACIENTES COM GLAUCOMA  
PRIMÁRIO DE ÂNGULO ABERTO: ANÁLISE PROSPECTIVA  
OBSERVACIONAL**

Dissertação apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo – Escola Paulista de  
Medicina, para obtenção do Título de  
Mestre em Ciências.

São Paulo  
2019

**ANA LUIZA BASSOLI SCORALICK**

**INVESTIGAÇÃO DETALHADA DA UTILIDADE DO TESTE DE  
SOBREGARGA HÍDRICA EM PACIENTES COM GLAUCOMA  
PRIMÁRIO DE ÂNGULO ABERTO: ANÁLISE PROSPECTIVA  
OBSERVACIONAL**

Dissertação apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo – Escola Paulista de  
Medicina, para obtenção do Título de  
Mestre em Ciências.

**Orientador:**

Prof. Dr. Tiago Prata

São Paulo

2019

Scoralick, Ana Luiza

**Investigação detalhada da utilidade do teste de sobregarga hídrica em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto: análise prospectiva observacional**

/ Ana Luiza Bassoli Scoralick. – São Paulo, 2019.  
xvii, 84f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Oftalmologia.

Título em inglês: Comprehensive investigation of the water drinking test applicability in patients with open angle glaucoma: a prospective observational analysis

1. Glaucoma. 2. Pressão Intraocular. 3. Teste de sobrecarga hídrica. 4. Glaucoma primário de ângulo aberto. 5. Flutuação. 6. Progressão.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**  
**ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA E CIÊNCIAS VISUAIS**

**Chefe do Departamento:**

Prof. Dr. Mauro Campos

**Coordenador do Curso de Pós-Graduação:**

Prof. Dr. Augusto Paranhos Jr.

**ANA LUIZA BASSOLI SCORALICK**

**INVESTIGAÇÃO DETALHADA DA UTILIDADE DO TESTE DE  
SOBREGARGA HÍDRICA EM PACIENTES COM GLAUCOMA  
PRIMÁRIO DE ÂNGULO ABERTO: ANÁLISE PROSPECTIVA  
OBSERVACIONAL**

**BANCA EXAMINADORA**

Profa. Dra. Luciana Negrão Frota de Almeida

---

Prof. Dr. Renato Dichetti dos Reis Lisboa

---

Profa. Dra. Nubia Vanessa de Lima

---

**SUPLENTE**

Profa. Dra. Rafael de Lacerda Furlanetto

---

*Dedico aos meus pais Cleber e Beatriz mais esta etapa conquistada. Sempre me incentivam, apoiaram e respeitaram minhas decisões. A presença de vocês em minha vida é sempre muito importante, é o que me faz crescer a cada dia. Espero estar realizando os sonhos que vocês sonharam para mim.*

*Dedico ao meu irmão que sempre me deu bons exemplos e suporte quando preciso. Obrigada por ter sempre me dado carinho e me fazer ver a vida com outros olhos.*

*À minha avó Doralina, que tive o privilégio de conviver de perto até o final da faculdade, por sempre ficar muito feliz e orgulhosa com minhas conquistas.*

*Ao meu namorado Tiago que me apoia e me faz ver que todo esforço vale a pena. Obrigada por alegrar os meus dias e sempre me dar o melhor de si.*

*Aos amigos, minha madrinha Tereza, tias e primos que participaram de momentos importantes e que torceram por mais essa conquista.*

Agradeço à **Escola Paulista de Medicina**, que me acolheu há 2 anos.

Agradeço todo suporte do meu orientador **Prof. Dr. Tiago dos Santos Prata**, que me fez enxergar a pesquisa científica como algo que leva ao amadurecimento do conhecimento adquirido durante toda nossa formação médica. Tentar responder questões ainda incompreendidas, melhorar nossa prática clínica diária e sermos profissionais e pessoas mais humanas. Obrigada pelo entusiasmo e dedicação à pesquisa científica que nos contagia e faz progredir. E obrigada pelo apoio e suporte durante o mestrado e por além de ser uma pessoa com grande capacidade intelectual, ser também um ser humano ímpar.

Agradeço também aos colegas de trabalho que participaram dos estudos, não só pelas idéias e apoio intelectual, mas também pelo carinho e suporte nos momentos que precisei e por serem pessoas de grande valor.

## LISTA DE FIGURAS

**FIGURA 1** – Gráfico de dispersão mostrando a correlação entre as medidas de variação de pressão (Estudo 1)

**FIGURA 2** – Correlações entre o TSH e os parâmetros de pressão intraocular de longo prazo (Estudo 2)

**FIGURA 3** – Análise de Bland-Altman para o TSH e os parâmetros de pressão intraocular de longo prazo (Estudo 2)

**FIGURA 4** – Gráfico de dispersão que descreve a correlação entre a flutuação e o pico da PIO de longo prazo e a MD do CV (Estudo 3)

**FIGURA 5** – Gráfico de dispersão que descreve a correlação entre a flutuação e o pico da PIO pelo TSH e o MD do CV (Estudo 3)

**FIGURA 6** – Curva ROC para cada parâmetro de variação de PIO de longo prazo e pelo TSH. (Estudo 4)



## **LISTA DE TABELAS**

**TABELA 1** – Características demográficas dos pacientes (Estudo 1)

**TABELA 2** – Características demográficas e oculares dos pacientes (Estudo 2)

**TABELA 3** – Parâmetros da PIO de longo prazo e pelo TSH (Estudo 2)

**TABELA 4** – Comparação de parâmetros demográficos e oculares entre pacientes com e sem picos significativos da PIO durante o TSH (Estudo 2)

**TABELA 5** – Características demográficas e oculares dos pacientes (Estudo 3)

**TABELA 6** – Características dos olhos com melhores e piores valores do MD do CV (Estudo 3)

**TABELA 7** - Características demográficas e oculares dos pacientes (Estudo 4)

**TABELA 8** – Parâmetros da PIO de longo prazo e pelo TSH em pacientes com e sem progressão (Estudo 4)

**TABELA 9** – Fatores associados a progressão do glaucoma (Estudo 4)

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**PIO** Pressão intraocular

**CTD** Curva de tensão diária

**TSH** Teste de Sobrecarga hídrica

**GPAA** Glaucoma primário de ângulo aberto

**CV** Campo visual

**MD** *Mean deviation*

**VFI** *Visual field index*

**ROC** Receiver operating characteristic

**AUCs** Áreas embaixo da curva ROC

**LP** Longo prazo

**CP** Curto prazo

**LoA** Limits of agreement

**IC** Intervalo de confiança

## **PUBLICAÇÕES E APRESENTAÇÕES RELACIONADAS A TESE**

### **ESTUDO 1 – ANÁLISE DE CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DE VARIAÇÃO DA PRESSÃO INTRAOCULAR DE LONGO PRAZO**

- aceito para publicação no *Journal of Current Glaucoma Practice*
- data de aceite: Março/2019
- ISSN: 0975-1947

### **ESTUDO 2 – ANÁLISE DE CORRELAÇÃO E CONCORDÂNCIA ENTRE PARÂMETROS DA PRESSÃO INTRAOCULAR DE LONGO PRAZO E PELO TESTE DE SOBRECARGA HÍDRICA**

- em revisão no *European Journal of Ophthalmology*
- data de submissão: Fev/2019
- ISSN: 1120-6721

### **ESTUDO 3 – ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DA PRESSÃO INTRAOCULAR OBTIDOS PELO TESTE DE SOBRECARGA HÍDRICA E FUNÇÃO VISUAL EM GLAUCOMA**

- publicado nos Arquivos Brasileiros de Oftalmologia
- data de publicação: 21/02/2019
- ISSN: 0004-2749
- DOI: 10.5935/0004-2749.20190035

#### **ESTUDO 4 – ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DA PRESSÃO INTRAOCULAR OBTIDOS PELO TESTE DE SOBRECARGA HIDRICA E PROGRESSÃO DO GLAUCOMA**

- resultados parciais foram apresentados durante o XXII *Research Days* 2017-2018, sendo premiado como melhor trabalho de mestrado dentre os apresentados em 2017.
- em processo de submissão para publicação.

## **RESUMO**

### **Objetivo:**

Investigar os parâmetros de variação (flutuação e pico) da pressão intraocular (PIO) de longo prazo e parâmetros de variação da PIO de curto prazo, obtidos pelo teste de sobrecarga hídrica (TSH), e sua relação com estágio funcional e progressão do glaucoma.

### **Métodos:**

Foi conduzido um estudo observacional prospectivo, subdividido em quatro braços, onde foram incluídos consecutivamente pacientes tratados com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) estáveis de longa data e pacientes com progressão da doença recém-documentada. Foram excluídos indivíduos com outras doenças oculares que não o glaucoma ou cirurgia antiglaucomatosa (incisional) prévia. Os principais critérios de inclusão foram:  $\geq 5$  testes de campo visual (VF),  $\geq 3$  retinografias/estereofotografias de disco óptico e  $\geq 3$  anos de acompanhamento, sem quaisquer alterações no regime médico atual. GPAA estável foi definido como ausência de progressão no CV (tanto análise de evento quanto análise de tendência) e ausência de mudanças anatômicas ao longo do seguimento. A progressão do glaucoma foi definida com base em critérios estruturais e/ou funcionais previamente descritos. Os parâmetros de longo prazo foram calculados com base nas medidas isoladas da PIO de cada visita. Para avaliar os parâmetros de PIO de curto prazo, os pacientes foram submetidos ao TSH de forma padronizada. Ao longo dos quatro diferentes braços do estudo, foi investigado: (1) primeiramente a correlação entre parâmetros de longo prazo (pico, flutuação e média), (2) a concordância entre cada parâmetro de PIO de longo prazo com aqueles obtidos

pelo TSH, (3) a relação entre valores do TSH e o dano funcional, além do comportamento do TSH em olhos com glaucoma assimétrico, e por fim, (4) a associação entre os parâmetros de variação da PIO (tanto os derivados do TSH quanto os de longo prazo) com a progressão da doença.

### **Resultados:**

No primeiro estudo, analisando apenas os parâmetros de variação da PIO de longo prazo, houve correlação significativa entre todos os parâmetros analisados ( $r$  variou de 0,62 a 0,94), sendo a correção entre a média e o pico da PIO a mais forte delas ( $r = 0,94$ ; IC95% = 0,92 - 0,97;  $p < 0,001$ ). No segundo estudo, embora tenham sido documentadas correlações significativas entre cada parâmetro de longo prazo com o seu respectivo parâmetro de curto prazo (TSH), foi verificada uma concordância ruim com base nos limites de concordância fornecidos pela análise do Bland-Altman. Uma diferença  $\geq 3\text{mmHg}$  entre o pico da PIO do TSH e o pico da PIO de longo prazo foi encontrada em 50,8% dos olhos, enquanto que 58,7% dos olhos tiveram uma diferença  $\geq 3\text{mmHg}$  entre a flutuação da PIO pelo TSH e a flutuação da PIO de longo prazo. Além disso, 39,7% desses olhos com GPAA estável de longa data apresentaram picos da PIO significativos durante o TSH (diferença  $\geq 25\%$  entre o pico no TSH e média da PIO de longo prazo). No terceiro estudo, nem os parâmetros de variação da PIO de longo prazo nem aqueles obtidos pelo TSH se correlacionaram significativamente com o nível de dano no campo visual ( $p \geq 0,117$ ). No subgrupo com perda de campo visual assimétrica (64 olhos de 32 pacientes), nem os parâmetros de variação da PIO de longo prazo nem os obtidos pelo TSH diferiram significativamente entre olhos com melhor e pior nível de dano funcional ( $p \geq 0,400$ ). No quarto estudo, em relação a investigação de fatores associados a progressão do glaucoma (análise de regressão logística), a análise

univariada mostrou significância estatística para a idade e índice *Mean Deviation* (MD) do CV ( $p < 0,04$ ), permanecendo esse último como a única variável significativa na análise multivariada (OR, 1,11; 95% CI, 1,01 - 1,20;  $p < 0,01$ ). Nenhum parâmetro de variação pressórica, seja os de longo prazo, seja aqueles obtidos através do TSH, apresentou associação significativa com a progressão da doença (o parâmetro com melhor significância estatística foi a flutuação de LP, com  $p = 0,10$ ). Por fim, a investigação da capacidade de cada parâmetro em separar corretamente olhos com progressão daqueles sem progressão do dano glaucomatoso revelou valores de área abaixo da curva ROC (do inglês *areas under the receiver operating characteristic curves*) de 0.51 a 0.59, mostrando um desempenho ruim tanto para parâmetros de longo prazo quanto para aqueles obtidos pelo TSH.

### **Conclusão:**

Após a investigação dos diferentes parâmetros de variação da PIO de longo prazo, encontramos uma correlação forte entre eles, sugerindo então que não devam ser investigados nem interpretados como variáveis totalmente isoladas. Investigando a utilidade clínica do TSH, para diferentes situações relacionadas ao manejo do glaucoma, podemos inferir, com base nos nossos dados, que o teste, nessa população estudada, não parece ser uma boa ferramenta para estimar o perfil de variação pressórica de longo prazo, nem justifica seu uso como teste de estresse (apresentou resultados similares em olhos marcadamente assimétrico) e nem como forma de avaliar a estabilidade da doença.

**Keywords :** Glaucoma de ângulo aberto; Pressão intraocular/fisiologia; Técnicas de diagnóstico oftalmológico; Teste de sobrecarga hídrica; Ritmo circadiano.

## SUMÁRIO

Dedicatória.....	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de figuras.....	vii
Lista de tabelas.....	viii
Lista de abreviaturas.....	ix
Artigos.....	x
Resumo.....	xii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	4
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	5
3.1 Parâmetros de pressão intraocular.....	5
3.1.1 Média.....	6
3.1.2 Pico.....	7
3.1.3 Flutuação.....	7
4. MEDIDAS DE VARIAÇÃO DA PRESSÃO INTRAOCULAR.....	8
4.1 de longo prazo.....	8
4.2 de curto prazo.....	8
4.2.1 curva de 24h.....	8
4.2.2 mini curva.....	9
4.2.3 teste de sobrecarga hídrica.....	9
4.2.4 teste posicional.....	11
4.3 Parâmetros de pressão intraocular e glaucoma assimétrico.....	12
4.4 Parâmetros de pressão intraocular e progressão.....	13



5.	MÉTODOS.....	16
5.1	Pacientes e coleta de dados.....	16
5.2	Avaliação de parâmetros de PIO baseados nas medidas de longo prazo e pelo teste de sobrecarga hídrica.....	17
5.3	Análise estatística e cálculo do tamanho da amostra.....	18
5.3.1	Primeiro estudo – análise de correlação entre parâmetros de variação da pressão intraocular de longo prazo.....	18
5.3.2	Segundo estudo – análise de correlação e concordância entre parâmetros da pressão intraocular de longo prazo e pelo teste de sobrecarga hídrica.....	19
5.3.3	Terceiro estudo – associação entre parâmetros da pressão intraocular obtidos pelo teste de sobrecarga hídrica e função visual em glaucoma.....	20
5.3.4	Quarto estudo – análise de associação entre parâmetros da pressão intraocular obtidos pelo teste de sobrecarga hídrica e progressão do glaucoma.....	21
6.	RESULTADOS.....	22
6.1	Primeiro estudo – análise de correlação entre parâmetros de variação da pressão intraocular de longo prazo.....	22
6.2	Segundo estudo – análise de correlação e concordância entre parâmetros da pressão intraocular de longo prazo e pelo teste de sobrecarga hídrica.....	22
6.3	Terceiro estudo – associação entre parâmetros da pressão intraocular obtidos pelo teste de sobrecarga hídrica e função visual em glaucoma.....	24
6.4	Quarto estudo – análise de associação entre parâmetros da pressão intraocular obtidos pelo teste de sobrecarga hídrica e progressão do glaucoma.....	25
7.	DISCUSSÃO.....	27
8.	CONCLUSÕES.....	32
8.1	Primeiro estudo – análise de correlação entre parâmetros de variação da pressão intraocular de longo prazo.....	32

8.2	Segundo estudo – análise de correlação e concordância entre parâmetros da pressão intraocular de longo prazo e pelo teste de sobrecarga hídrica.....	32
8.3	Terceiro estudo – associação entre parâmetros da pressão intraocular obtidos pelo teste de sobrecarga hídrica e função visual em glaucoma.....	33
8.4	Quarto estudo – análise de associação entre parâmetros da pressão intraocular obtidos pelo teste de sobrecarga hídrica e progressão do glaucoma.....	33
9	CONCLUSÕES GERAIS.....	35
10.	ANEXOS.....	37
10.1	Tabelas.....	37
10.2	Figuras.....	47
11.	REFERÊNCIAS.....	50

## 1. INTRODUÇÃO

O glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível no mundo e a segunda causa mais comum de cegueira bilateral.(1) É uma neuropatia ótica caracterizada por danos estruturais e funcionais progressivos, sendo a pressão intraocular (PIO) o principal fator de risco para o desenvolvimento e progressão da doença.(2, 3) A PIO, por ser o parâmetro modificável mais importante no tratamento e manejo do glaucoma, vem sendo investigada em detalhes em diversos ensaios clínicos ao longo das últimas décadas.(2, 4, 5) As principais pesquisas de um modo geral visam compreender qual o papel da PIO e de sua variação na fisiopatologia do glaucoma, com foco na relação entre valores pressóricos e risco de progressão da doença. Desses estudos, buscamos também estabelecer valores pressóricos “seguros” ou “ideais” para cada estágio da doença (glaucomas leves, moderados ou avançados), por mais difícil que seja essa tarefa na prática diária, uma vez que a suscetibilidade individual ao dano glaucomatoso é influenciada por diversos outros fatores além da PIO.(6-8)

A redução efetiva da PIO é o principal objetivo no tratamento e acompanhamento do glaucoma.(9) Entretanto, a medida da PIO sofre influência de vários fatores tanto inerentes à medida em si, como o tipo de tonômetro, examinador, fluoresceína, ciclo circadiano,(10) quanto de fatores individuais e oculares, como espessura corneana central,(11) histerese corneana,(11) desidratação,(12) níveis glicêmicos,(13) piscar, (14,15) acomodação pupilar(16) e jejum.(12) A PIO também pode sofrer variações transitórias de acordo com medidas diárias, como tomar café, usar gravatas

apertadas, tocar instrumentos de sopro, posição do corpo e teste de sobrecarga hídrica (TSH).(17-23) Outros fatores relacionados à aderência medicamentosa, presença de comorbidades sistêmicas e/ou oculares e características da doença glaucomatosa em si também podem influenciar na avaliação da PIO.(10-13) O manejo do glaucoma visa encontrar a pressão-alvo para cada paciente, que seria aquela pressão em que o glaucoma se encontraria estável do ponto de vista anatômico e funcional.

Nesse contexto, é importante entender qual a maneira mais apropriada de avaliar a PIO. Hoje, para essa avaliação, trabalhamos com os dados obtidos de duas formas principais: parâmetros de longo prazo e parâmetros de curto prazo. Os parâmetros de variação da PIO de longo prazo são avaliados por medidas longitudinais da PIO, com base em cada medida isolada de consultório e analisadas ao longo do tempo de acompanhamento longitudinal.(24) Já os parâmetros da PIO de curto prazo, obtidos por medidas consecutivas transversais em um mesmo dia, são derivados de curvas de tensão diária (CTD) (curva de 24h, minicurva)(25) ou através de testes provocativos pressóricos (teste postural, TSH).(26, 27)

Descrito no início dos anos 1950, o TSH foi inicialmente utilizado como ferramenta para o diagnóstico de glaucoma como uma forma de mimetizar a pressão de longo prazo.(22) Posteriormente, o teste foi quase abandonado, pois estudos posteriores (28),(29) mostraram desempenho diagnóstico não satisfatório. Nos últimos anos, foi sugerido, com base em alguns poucos estudos e artigos de revisão, que o TSH poderia ser usado para avaliar a variação da PIO, eficácia do tratamento e estabilidade da doença. (26, 30-32)

Até o presente momento, existem poucos estudos que investigam a correlação entre a variação da PIO de curto prazo e os perfis de longo prazo da PIO do paciente, e qual seria o parâmetro pressórico mais importante no acompanhamento. Além disso, se a flutuação e o pico da PIO de longo prazo ou do teste de sobrecarga hídrica se relacionam com nível assimétrico de dano funcional do glaucoma e se estão implicados diretamente na progressão da doença. Sendo um tema de grande importância, tentamos responder essas questões.

## **2. OBJETIVOS**

1. Realizar uma análise de correlação entre parâmetros de variação da PIO de longo prazo (média, pico e flutuação) em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) estável.
2. Comparar os padrões de flutuação e avaliar os valores de pico da PIO de longo prazo com os obtidos pelo teste de sobrecarga hídrica em doentes com GPAA estável.
3. Correlacionar os parâmetros da variação da PIO baseados no teste de sobrecarga hídrica (flutuação e pico) com o nível de dano funcional do glaucoma e comparar esses parâmetros da PIO entre olhos tratados com GPAA com dano funcional assimétrico.
4. Correlacionar os parâmetros da variação da PIO baseados no teste de sobrecarga hídrica e valores de PIO de longo prazo (flutuação e pico) com progressão do GPAA.

### **3. REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1 PARÂMETROS DA PRESSÃO INTRAOCULAR**

A pressão intraocular é sabidamente uma medida variável e pode ser difícil separar as flutuações aleatórias da PIO do padrão circadiano normal em um paciente usando medidas clínicas de rotina.(33) São relatadas variações diárias de PIO de até 5mmHg em indivíduos saudáveis, e em pacientes com glaucoma, essas variações são ainda maiores.(34, 35) Estudos iniciais sugeriram que o pico da PIO ocorria no início da manhã, enquanto outros estudos encontraram uma queda na PIO durante a noite.(36-38) No entanto, se as mudanças na posição do corpo que ocorrem durante o sono forem levadas em conta pela medida da PIO nas posições fisiológicas (sentado enquanto acordado e deitado enquanto dorme), a PIO é maior durante o período noturno / sono do que durante o período diurno.(35, 39, 40) Além disso, assim como a PIO, acredita-se que a pressão de perfusão ocular seja um parâmetro dinâmico como o ritmo circadiano, com quedas à noite ou no início da manhã.(41) O momento das alterações tanto na pressão intraocular quanto na pressão de perfusão ocular pode comprometer a perfusão da cabeça do nervo ótico. Em indivíduos suscetíveis, nota-se piora do glaucoma em testes funcionais e estruturais.(42, 43)

Em um laboratório de sono,(35) com medições da PIO a cada duas horas durante um período de 24 horas, descobriram que a PIO é mais alta no período noturno do que quando medida em posição fisiológica (sentado enquanto acordado, deitado enquanto dorme) . Esse padrão persiste tanto para

pacientes saudáveis quanto para pacientes com glaucoma. A elevação noturna da PIO, combinada com a queda da pressão arterial sistêmica, que normalmente ocorre durante o sono, pode resultar em comprometimento da perfusão da cabeça do nervo ótico em indivíduos suscetíveis.(35) Em apoio a esse conceito, o declínio noturno exagerado da pressão arterial teve taxas de progressão da doença significativamente maiores(44) e foi o fator prognóstico mais consistente para progressão em pacientes com glaucoma de pressão normal.(45)

Quando falamos em PIO, o entendimento das medidas de variação (média, pico e flutuação) é motivo de controvérsias na literatura. Embora existam vários estudos robustos prospectivos que investigaram parâmetros de variação da PIO de longo prazo e sua relação com o prognóstico do glaucoma, seus achados são conflitantes.(46, 47) Por exemplo, vários estudos encontraram correlações significativas entre a média da PIO (mas não entre a flutuação da PIO) e o desenvolvimento(46, 48) ou progressão do glaucoma.(9) Por outro lado, alguns estudos relataram a flutuação da PIO de longo prazo como um fator mais importante para a progressão da função visual do que os valores médios da PIO.(47, 49) Finalmente, quando se trata do pico da PIO, há algumas evidências sugerindo que o valor máximo da PIO é um melhor preditor de progressão do glaucoma do que a média ou a flutuação da PIO.(50)

### 3.1.1 Média

Média é uma medida de tendência central usada para identificar o valor onde se concentram os dados de uma distribuição. Alguns trabalhos



consideram a média da PIO uma medida importante para o desenvolvimento (46, 48) e a progressão do glaucoma.(9)

### 3.1.2 Pico

Quando se trata do pico da PIO, há algumas evidências sugerindo que o valor máximo da PIO é um melhor preditor de progressão do glaucoma do que a média ou flutuação da PIO.(50)

### 3.1.3 Flutuação

Por outro lado, alguns estudos relataram a flutuação da PIO a longo prazo como um fator mais importante para a progressão do CV (campo visual) do que os valores médios da PIO.(47, 49)

## **4. MEDIDAS DE VARIAÇÃO DE PRESSÃO INTRAOCULAR**

### **4.1 Medidas de variação da pressão intraocular de longo prazo**

As medidas de variação de pressão de longo prazo são aquelas obtidas de modo longitudinal através das medidas da PIO no consultório.

Grandes estudos utilizam as variações das pressões de longo prazo para avaliar os parâmetros pressóricos (média, pico e flutuação) e os fatores associados à progressão da doença.(4, 5, 9, 46, 49) A PIO é um parâmetro dinâmico cuja medição intensiva é útil na determinação de suas características.(51)

### **4.2 Medidas de variação da pressão intraocular de curto prazo**

#### **4.2.1 Curva de tensão diária de 24h**

Buscando encontrar o pico e a flutuação da PIO, as curvas de 24h começaram a ser realizadas para se entender em qual período do dia a PIO se encontrava mais elevada, levando em consideração o ritmo circadiano e a posição corporal deitado / sentado, bem como o impacto potencial da elevação da PIO noturna. Além disso, corrobora o impacto positivo no tratamento de pacientes com glaucoma que apresentam progressão funcional / anatômica, apesar de uma PIO aparentemente aceitável na clínica.(52) As medidas da curva de 24h são feitas com tonômetro de aplanção de Goldmann durante o dia e com tonômetro de aplanção de Perkins durante a noite.

Vários estudos viram que a PIO mais elevada seria durante a noite e primeiras horas da manhã.(25,53) Em um estudo com 160 pacientes com GPAA submetidos à curva de 24h, os autores viram que a PIO diminuiu no período diurno e aumentou progressivamente durante o período noturno, com o pico de PIO ocorrendo das 2h às 10h.(53) Além disso, a PIO aumentou mais predominantemente durante o período noturno naqueles pacientes que apresentavam valores de PIO mais elevados.(53) Outro estudo com curva de 24h viu que picos de pressão intraocular às 6h da manhã foram responsáveis pelo diagnóstico de glaucoma pré-perimétrico em 64,3% dos suspeitos e revelaram controle inadequado da pressão intraocular em 68,6% dos olhos com glaucoma primário de ângulo aberto.(25) Além desses dados, dois estudos encontraram que a média e a flutuação da PIO diurna foram maiores do que as medidas no consultório em pacientes com glaucoma primário de adulto.(24, 51) O primeiro comparou medidas de consultório e curva de PIO das 7h às 22h e o segundo realizou curva de 24h com medições às 9h, 12h, 15h, 18h e 21h; e 0h, 3h e 6h, pela manhã. Os resultados desse estudo provaram o conceito de que a PIO é um parâmetro dinâmico e que a medição intensiva é útil na determinação de suas características.(51)

Em contradição a esses estudos anteriores, temos relatos em que a PIO foi mais alta durante o dia e mais baixa no início da manhã, se o paciente era normotenso ou hipertenso.(37)

#### 4.2.2 Minicurva (CTD modificada)

A minicurva é utilizada para estimar a curva de valor pressórico do paciente em um dia e tentar mimetizar a curva de pressão de 24h, principalmente pela dificuldade técnica de realização das medidas noturnas e do início da manhã. São realizadas de quatro a cinco medidas de consultório das 7h às 17h. Observaram que a média e o pico da PIO observada durante a curva de pressão modificada tiveram boa reprodutibilidade, enquanto a reprodutibilidade da flutuação da PIO foi apenas razoável.(54)

#### 4.2.3 Teste de sobrecarga hídrica (TSH)

O TSH descrito no início dos anos 1950 foi inicialmente utilizado como ferramenta para o diagnóstico de glaucoma visando mimetizar a pressão de longo prazo.(22) Posteriormente, o teste foi quase abandonado, pois estudos posteriores(28),(29) mostraram desempenho diagnóstico não satisfatório. O teste não se mostrou capaz de separar pacientes com e sem glaucoma, tendo todos os grupos estudados apresentado picos pressóricos com a ingestão de líquido.(29)

Mais recentemente, foi sugerido que o TSH poderia ser usado para avaliar a variação da PIO, a eficácia do tratamento e a estabilidade da doença (26, 30-32). Também tem sido sugerido que os picos de pressão intraocular detectados durante o teste de sobrecarga hídrica podem prever os picos observados durante uma curva de tensão diurna de 24 horas. Além disso,

poderia ser usado na prática clínica para estimar os picos observados durante a CTD e avaliar a função trabecular.(55)

Outro estudo sobre o assunto encontrou que uma grande porcentagem de pacientes com GPAA submetidos a tratamento clínico e com controle da PIO nas medidas de consultório, apresentam medições de PIO significativamente mais altas ao se realizar a curva de pressão diária modificada e, especialmente, o TSH.(56)

O teste consiste primariamente em uma medida inicial da PIO, seguida de três outras medidas de PIO com intervalos de 15 minutos após a ingestão de 800ml de água mineral em cinco minutos, como proposto por Susanna et al.(26) Foram comparados diferentes volumes pressóricos para utilização do teste de sobrecarga hídrica, 800ml, 1.000ml e 10ml/kg. A conclusão foi que houve boa concordância geral entre os resultados do TSH com diferentes volumes de fluido e que os volumes testados neste estudo não foram influenciados pelo índice de massa corporal.(57)

#### 4.2.4 Teste posicional

O teste posicional foi estudado como uma forma de prever de maneira transversal o padrão pressórico do paciente. Viu-se que pode haver um aumento clinicamente significativo na PIO ao passar de posições verticais para posições invertidas ou horizontais. Embora exista uma variabilidade inter individual significativa, a magnitude da alteração da PIO é maior nos olhos glaucomatosos. Como os pacientes geralmente passam uma parte significativa de suas vidas na posição horizontal, principalmente durante o sono, isso é altamente relevante.(23) Estudos viram que o vale da PIO apareceu no final do

período de luz / vigília e o pico apareceu no início do período escuro; o principal fator na elevação da PIO noturna parece ser a mudança da postura ereta diurna para a postura supina à noite.(34) Outro estudo confirma o anterior descrevendo que os ritmos circadianos da PIO que foram mostrados em adultos jovens tiveram seus picos no final do período escuro. Uma elevação da PIO noturna pode aparecer independentemente da mudança de posição do corpo, mas a mudança de postura de vertical para reclinada pode contribuir para a relativa elevação da pressão intraocular.(39)

Desde então, vêm-se estudando métodos de testes posturais para melhor avaliação da PIO, principalmente com relação ao pico pressórico. Kanadani et al encontraram que o teste de posição invertida de 30 graus foi tão eficiente quanto o TSH na detecção do pico de PIO, sendo esse novo teste provocativo mais fácil, rápido e confortável para pacientes e médicos.

#### 4.3 Parâmetros pressóricos e glaucoma assimétrico

Apesar de se tratar de uma doença bilateral, vários estudos revelam que o GPAA em muitos casos se mostra assimétrico.(7, 58-61) Embora vários fatores possivelmente relacionados à assimetria funcional entre os olhos com GPAA tenham sido previamente investigados, pode-se supor que tal assimetria seja explicada em parte por diferenças no perfil da PIO entre os olhos. Apesar de se esperar observar valores da PIO tratados semelhantes durante visitas de consultório entre os dois olhos de um paciente com GPAA, os parâmetros de variação da PIO a longo prazo (flutuação e pico) e especialmente aqueles

derivados de testes provocativos podem diferir entre os olhos e justificar uma assimetria da doença glaucomatosa. Dados retrospectivos na literatura sugeriram que uma resposta ocular individual ao TSH pode estar relacionada ao estágio de dano glaucomatoso.(60) Além dos fatores pressóricos, outros fatores vêm sendo investigados como causa dessa assimetria estrutural. Dentre os fatores previamente investigados em olhos com glaucoma assimétrico, podemos citar os mecanismos vasculares,(58, 61-63) decúbito lateral(59) e lado preferido para dormir.(23) Podemos inferir também fatores, como a diferença no tempo de aparecimento da doença e a PIO não tratada. Os valores e o nível de dano glaucomatoso entre os olhos no momento do diagnóstico devem ser levados em consideração.

#### 4.4 Parâmetros pressóricos e progressão do glaucoma

A PIO é atualmente vista como o principal fator de risco para o desenvolvimento (64) e progressão (4, 5, 9, 49) do glaucoma. Com isso, grandes ensaios clínicos demonstraram que uma redução significativa da PIO produz uma diminuição nas taxas de desenvolvimento e progressão do glaucoma (4, 5, 9, 49, 64). Embora a PIO possa ter uma variação de 4-5mmHg durante o dia em indivíduos normais, em pacientes glaucomatosos essa flutuação pode ser substancialmente maior.(34, 35)

Existem vários estudos na literatura que analisaram os parâmetros de variação da PIO, como fatores de risco na progressão do glaucoma. De um modo geral, a grande maioria dos estudos avalia a variação da PIO de longo

prazo, e não através de CTD ou testes provocativos. Por exemplo, enquanto no AGIS os autores encontraram que a flutuação da PIO de longo prazo foi significativamente associada à progressão do CV em pacientes com glaucoma,(47) Medeiros e colaboradores não encontraram relação entre a flutuação da PIO de longo prazo e o risco de desenvolvimento do glaucoma em indivíduos hipertensos oculares não tratados.(46) Importante ter em mente que, conforme já discutido anteriormente, existem estudos (com dados discrepantes) com avaliação da PIO de longo prazo apontando para importância tanto da flutuação, quanto do pico, quanto da média pressórica, como preditores de progressão do dano glaucomatoso.

Em relação aos estudos investigando a importância da flutuação pressórica de curto prazo no prognóstico do glaucoma, temos poucos estudos publicados. Por exemplo, em um estudo com base em uma coorte retrospectiva de pacientes submetidos a curva de 24h, foi encontrado que a flutuação da PIO a curto prazo estava associada à progressão da doença.(65) Vale ressaltar que nesse estudo retrospectivo aproximadamente 25% dos pacientes não tiveram dados disponíveis para análise de progressão (por falta de seguimento adequado), o que trouxe um viés de seleção importante (os pacientes com maior risco ou com maior variação pressórica seriam seguidos mais de perto e portanto com maior chance de detecção de progressão). Enquanto isso, as flutuações da PIO de longo prazo em outro estudo não parecem estar significativamente associadas ao risco de desenvolvimento de glaucoma em indivíduos hipertensos oculares não tratados.(46) Considerando os testes de estresse, o pico médio da PIO e a porcentagem da variação da PIO durante o teste de sobrecarga hídrica, foram significativamente maiores nos pacientes



com progressão do campo visual em comparação com os pacientes que não progrediram.(30)

## **5. MÉTODOS**

Foi conduzido um estudo prospectivo observacional, subdividido em 4 braços, de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo. Além disso, o consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes incluídos nos estudos.

### **5.1 PACIENTES E COLETA DE DADOS**

Pacientes com GPAA foram incluídos consecutivamente nos estudos. No primeiro e segundo estudos, foram incluídos pacientes com GPAA estáveis funcional e anatomicamente. No terceiro estudo, foram incluídos pacientes com GPAA e um subgrupo de pacientes com dano glaucomatoso funcional assimétrico apresentando uma diferença entre os olhos de pelo menos 3dB no índice MD do CV. E finalmente, no quarto estudo, foram incluídos no primeiro grupo pacientes com GPAA estáveis e no segundo grupo pacientes com GPAA com progressão funcional e/ou anatômica documentada.

Todos os participantes foram submetidos a um exame oftalmológico completo, incluindo revisão da história médica, melhor acuidade visual corrigida, medição da PIO com tonometria de aplanção de Goldmann, biomicroscopia com lâmpada de fenda, gonioscopia, refração e exame de fundoscopia dilatado. Os principais critérios de inclusão foram:  $\geq 5$  testes de campo visual (CV) e  $\geq 3$  anos de acompanhamento, sem quaisquer alterações no regime medicamentoso atual. Todos os pacientes tinham diagnóstico de neuropatia ótica glaucomatosa, associada a defeitos característicos de campo visual e ângulo aberto no exame de gonioscopia.

A neuropatia ótica glaucomatosa foi definida como uma relação escavação-disco vertical (VCDR)  $\geq 0,6$ , assimetria de VCDR  $\geq 0,2$  entre os olhos, presença de defeitos peripapilares retinianos localizados ou difusos da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) e / ou defeitos da borda neuroretiniana e ausência de quaisquer outras anormalidades que pudessem explicar tais achados.(66, 67) Todos os CVs foram realizados utilizando o algoritmo 24-2 Swedish Interactive Threshold Algorithm (Humphrey Field Analyzer II, Carl Zeiss Meditec, Dublin, EUA). Foram excluídos se apresentassem mais de 33% de perdas na fixação ou erros falso-negativos, ou mais de 15% de erros falso-positivos. Os CVs foram revisados e eliminados se apresentassem artefatos como borda de lente, efeitos de fadiga, desatenção ou fixação inadequada. Os CVs também foram revisados para a presença de anormalidades que poderiam indicar outras doenças além do glaucoma, como doenças neurológicas.

## **5.2 AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DE PIO BASEADOS EM TESTES A LONGO PRAZO E PELO TSH**

Os seguintes parâmetros de variação da PIO foram investigados, utilizando valores de longo prazo e pelo TSH: pico e flutuação (como medidas de variabilidade) e a média da PIO (como medida de tendência central). Os parâmetros de longo prazo da PIO foram obtidos através de medidas isoladas da PIO em cada visita ao consultório. Um mínimo de cinco medidas da PIO foi usado para avaliar cada parâmetro de longo prazo.

Com relação à obtenção de medidas da PIO através de teste provocativo foi utilizado o TSH. Esse teste consiste em uma medida inicial da

PIO, seguida de três outras medidas da PIO com intervalos de 15 minutos após a ingestão de 800ml de água mineral em cinco minutos, como proposto por Susanna et al.(26) Para todos os participantes, um período de jejum de 2h antes do teste foi necessário.

### **5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA E CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA**

A análise descritiva foi utilizada para apresentar dados demográficos e clínicos. O teste de D'Agostino-Pearson foi realizado para determinar se os dados tinham uma distribuição normal ou não. A estatística descritiva incluiu média e desvio-padrão para variáveis normalmente distribuídas; mediana e quartis para aqueles não distribuídos normalmente.

#### **5.3.1 PRIMEIRO ESTUDO – ANÁLISE DE CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DE VARIAÇÃO DA PRESSÃO INTRAOCULAR DE LONGO PRAZO**

No primeiro estudo, foram criados gráficos de dispersão e calculados os coeficientes de correlação de Pearson (correlações paramétricas) entre cada parâmetro pressórico avaliado.

### **5.3.2 SEGUNDO ESTUDO – ANÁLISE DE CORRELAÇÃO E CONCORDÂNCIA ENTRE PARÂMETROS DA PRESSÃO INTRAOCULAR DE LONGO PRAZO E PELO TESTE DE SOBRECARGA HÍDRICA**

No segundo estudo, a correlação e concordância entre parâmetros de longo prazo e pelo TSH foram determinadas. O teste t de amostras pareadas foi utilizado para comparar os parâmetros da PIO de longo prazo e aqueles provenientes do TSH. Os coeficientes de correlações de Pearson entre cada parâmetro da PIO pelo TSH e o correspondente parâmetro de longo prazo da PIO foram calculados. Bland-Altman foram construídos para investigar a concordância entre cada parâmetro da PIO do TSH e o correspondente parâmetro de PIO de longo prazo. Linhas horizontais foram traçadas na média das diferenças e nos limites de concordância (LoA (do inglês, *limits of agreement*); a diferença média  $\pm 1,96$  o desvio padrão das diferenças). Para a interpretação adequada dos resultados, o intervalo de confiança de 95% do LoA foi calculado (barras de erro) e um valor para a diferença máxima permitida entre os métodos foi escolhido (o limite de concordância foi estabelecido em 3 mmHg). Em resumo, se o limite superior do IC de 95% da linha superior do LoA e o limite inferior do IC de 95% da linha inferior do LoA não excederem a diferença máxima permitida entre os métodos, as diferenças não são clinicamente relevantes e os dois métodos são considerados semelhantes.

Uma análise secundária, incluindo raça, idade, sexo, espessura da córnea central, anos de seguimento e número de campos visuais foi realizada para comparar pacientes com e sem picos de PIO significativos. Além disso, foi

avaliada a frequência de olhos com picos significativos de PIO durante o TSH (definida como uma diferença  $\geq 23\%$  entre a média do pico da PIO pelo TSH e do pico da PIO de longo prazo). Esse valor foi calculado com base no limite superior do intervalo de confiança de 95% da variação da PIO média documentada durante o TSH em pacientes com glaucoma sem progressão pelo estudo prévio retrospectivo de Susanna et al (30).

### **5.3.3 TERCEIRO ESTUDO – ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DA PRESSÃO INTRAOCULAR OBTIDOS PELO TESTE DE SOBRECARGA HÍDRICA E FUNÇÃO VISUAL EM GLAUCOMA**

No terceiro estudo, inicialmente calculamos os coeficientes de correlação parcial entre cada parâmetro de variação da PIO e o índice de MD do CV (do inglês, *mean deviation*), ajustando para a PIO basal (definida como a medida da PIO registrada na última consulta dos pacientes) e o número de medicamentos antiglaucomatosos. Sempre que ambos os olhos eram elegíveis, um foi aleatoriamente selecionado para análise. Em seguida, comparamos cada parâmetro da PIO no subgrupo de pacientes com glaucoma assimétrico (grupo com melhor MD do CV comparado ao grupo com pior MD do CV). O teste t de amostras pareadas foi utilizado para comparar os parâmetros de PIO com distribuição normal, enquanto o teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar aqueles dados com distribuição não normal. O parâmetro escolhido para o cálculo do tamanho da amostra foi a correlação entre o pico da PIO pelo TSH e o índice de MD do CV. Considerando um erro alfa de 0,05 e um coeficiente de correlação hipotético / antecipado de 0,3, seria

necessário um mínimo de 84 pacientes para atingir uma potência amostral de 80%.

#### **5.3.4 QUARTO ESTUDO – ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DA PRESSÃO INTRAOCULAR OBTIDOS PELO TESTE DE SOBRECARGA HÍDRICA E PROGRESSÃO DO GLAUCOMA**

Foi investigada a associação entre os parâmetros de variação da PIO (tanto os de curto quanto os de longo prazo) com a progressão da doença através de regressão logística (modelo multivariado incluindo outras variáveis possivelmente preditivas de progressão de dano pelo glaucoma). Para comparação entre parâmetros de PIO de longo prazo e pelo TSH em pacientes com e sem progressão, foi utilizado teste t para amostras independentes (para dados com distribuição normal) ou o teste de Mann Whitney (para dados sem distribuição normal). As áreas sob as curvas ROC (do inglês, *receiver operating characteristic*) de cada parâmetro pressórico foram calculadas para investigar a capacidade de cada parâmetro em separar corretamente olhos com progressão daqueles sem progressão do dano glaucomatoso.

## **6. RESULTADOS**

### **6.1 PRIMEIRO ESTUDO – ANÁLISE DE CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DE VARIAÇÃO DA PRESSÃO INTRAOCULAR DE LONGO PRAZO**

Um total de 63 olhos (63 pacientes com idade média de  $61 \pm 12$  anos) foram incluídos. As características demográficas e clínicas dos pacientes do estudo são fornecidas na Tabela 1. O índice de CV (VFI, do inglês *visual field index*), médio foi de  $92 \pm 10\%$ . Os pacientes foram submetidos a uma média de  $5,4 \pm 2$  testes de CV, com um seguimento médio de  $4,5 \pm 1,3$  anos.

Houve uma correlação significativa entre a média e o pico da PIO ( $r = 0,94$ ; IC95% =  $0,92 - 0,97$ ;  $p < 0,001$ ; Figura 1A). O pico médio da PIO também se correlacionou significativamente com a flutuação da PIO ( $r = 0,84$ ; IC95% =  $0,75 - 0,90$ ;  $p < 0,001$ ; Figura 1B). Finalmente, houve uma correlação significativa entre a PIO média e a flutuação da PIO ( $r = 0,62$ ; IC95% =  $0,43 - 0,75$ ;  $p < 0,001$ ; Figura 1C). Entre as três análises que realizamos, a média e o pico de PIO é que tiveram a correlação mais forte.

### **6.2 SEGUNDO ESTUDO – ANÁLISE DE CORRELAÇÃO E CONCORDÂNCIA ENTRE PARÂMETROS DA PRESSÃO INTRAOCULAR DE LONGO PRAZO E PELO TESTE DE SOBRECARGA HÍDRICA**

Foram estudados 63 olhos de 63 pacientes. A média de idade foi de  $60,7 \pm 11,8$  anos e 37 (59%) eram mulheres. Os pacientes foram submetidos a uma média de  $6,0 \pm 1,5$  testes de CV, com um seguimento médio de  $4,5 \pm 1,3$



anos. As características demográficas e clínicas dos pacientes do estudo são fornecidas em detalhes na Tabela 2.

Comparando os parâmetros longo prazo e os obtidos pelo TSH, houve uma diferença significativa entre a média da flutuação da PIO e o pico. Todos os parâmetros da PIO de curto e longo prazos são fornecidos na Tabela 3. A média (Figura 2A) e o pico (Figura 2B) da PIO de curto prazo correlacionam significativamente com a PIO média e máxima de longo prazo, respectivamente ( $p < 0,01$ ). A correlação entre a flutuação da PIO de curto e a de longo prazo não foi significativa ( $p = 0,45$ ; Figura 2C).

Nos gráficos de Bland-Altman, pode-se observar pelas barras de erro (representando o IC 95% para LoA superior e inferior) que o limite superior do IC 95% do LoA superior e o limite inferior do IC 95% do LoA inferior excederam a diferença máxima permitida entre os métodos para todos os parâmetros de PIO analisados (Figuras 3A, 3B e 3C), sugerindo uma fraca concordância entre os resultados do TSH e os valores da PIO de longo prazo. Além disso, a Figura 3A sugere um erro proporcional, no qual a média da PIO do TSH tende a superestimar a PIO média de longo prazo, à medida que os valores de PIO aumentam. Uma diferença  $\geq 3\text{mmHg}$  entre o pico da PIO do TSH e o pico da PIO de longo prazo foi encontrada em 50,8% dos olhos, enquanto que 58,7% dos olhos tinham uma diferença  $\geq 3\text{mmHg}$  entre a flutuação da PIO pelo TSH e a flutuação da PIO de longo prazo.

No geral, 39,7% desses olhos (25 de 63) com GPAA estável apresentaram picos de PIO significantes (diferença  $\geq 25\%$  entre o pico e média da PIO de longo prazo) no TSH. Entre os pacientes que apresentaram picos de PIO significativos pelo TSH, apenas a paquimetria mostrou uma diferença

significativa quando comparada aos pacientes que não apresentaram picos de PIO significativos ( $519 \pm 33,6 \mu\text{m}$  *versus*  $498 \pm 40,3 \mu\text{m}$ , respectivamente;  $p = 0,03$ ) pelo TSH. A raça, a idade, o sexo, o acompanhamento, os números de CV realizados e os parâmetros de CV [tanto o MD quanto o índice do CV (VFI)] não diferiram significativamente (Tabela 4).

### **6.3 TERCEIRO ESTUDO – ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DA PRESSÃO INTRAOCULAR OBTIDOS PELO TESTE DE SOBRECARGA HÍDRICA E FUNÇÃO VISUAL EM GLAUCOMA**

Um total de 87 olhos (87 pacientes) com GPAA foram incluídos. A idade média foi de  $61,9 \pm 12,5$  anos e 59,8% eram mulheres. Os pacientes foram submetidos a mediana de 5 (intervalo interquartilico, 4,0, 6,0) testes de CV, com seguimento médio de  $4,3 \pm 1,4$  anos. No geral, a média da PIO inicial foi de  $13,4 \pm 2,9\text{mmHg}$ , e o número médio de medicamentos antiglaucomatosos foi de  $1,7 \pm 0,9$  (Tabela 5).

Tanto os parâmetros de variação da PIO de longo prazo quanto os pelo TSH não foram significativamente associados com o nível de perda funcional dos pacientes, avaliado pelos valores de MD do CV ( $p \geq 0,117$ ). As correlações entre a flutuação da PIO de longo prazo ( $r = 0,08$ ;  $p = 0,446$ ) e o pico ( $r = 0,08$ ;  $p = 0,475$ ) com o MD do CV são mostradas nas Figuras 4A e 4B, respectivamente. As correlações entre a flutuação da PIO do TSH ( $r = 0,17$ ;  $p = 0,117$ ) e pico ( $r = 0,15$ ;  $p = 0,160$ ) com o MD do CV são mostradas nas Figuras 5A e 5B, respectivamente. Como uma análise secundária, descobrimos que tanto a média da PIO de longo prazo ( $r = 0,06$ ;  $p = 0,598$ ) quanto a média da

PIO pelo TSH ( $r = 0,15$ ;  $p = 0,155$ ) não foram significativamente correlacionadas com os valores do MD do CV.

O subgrupo de glaucoma assimétrico foi composto por 64 olhos de 32 pacientes. A idade média desses pacientes foi de  $65,0 \pm 11,4$  anos. Foram submetidos a mediana de 5,0 (4,0, 6,0) testes de CV, com seguimento médio de  $4,1 \pm 1,1$  anos. O número de medicamentos antiglaucomatosos e os valores basais da PIO não diferiram significativamente entre os olhos com melhores e piores valores de MD do CV ( $p = 0,354$ ). Tanto os valores de PIO de longo prazo quanto os parâmetros de variação da PIO pelo TSH não diferiram significativamente entre os olhos com melhor e pior MD do CV ( $p \geq 0,400$ ) (Tabela 6).

#### **6.4 QUARTO ESTUDO – ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DA PRESSÃO INTRAOCULAR OBTIDOS PELO TESTE DE SOBRECARGA HIDRICA E PROGRESSÃO DO GLAUCOMA**

Um total de 93 olhos de 93 pacientes foram incluídos, sendo 26 olhos no grupo de estudo e 67 olhos no grupo controle. Inicialmente, na comparação entre características demográficas e oculares entre os grupos, não houve diferença significativa para a maior parte das variáveis investigadas (raça, gênero, tempo de seguimento, paquimetria e número de exames de CV;  $p \geq 0,32$ ; tabela 7). Em relação a idade, pacientes com progressão apresentaram uma maior média de idade que os pacientes sem progressão glaucomatosa ( $65 \pm 13,8$  anos vs  $61 \pm 11,8$  anos), porém essa diferença não atingiu significância estatística nessa análise ( $p = 0,15$ ). Olhos do grupo com progressão

apresentaram maior dano funcional que aqueles sem progressão, tanto em relação ao índice MD quanto ao VFI do CV ( $p < 0,01$ ; tabela 7). Em relação a comparação dos parâmetros de curto (TSH) e de longo prazo entre os grupos, não foi encontrada diferença significativa para nenhum dos parâmetros avaliados ( $p \geq 0,17$ ; tabela 8).

Em relação a investigação de fatores associados a progressão do glaucoma (análise de regressão logística), a análise univariada (tabela 9) mostrou significância estatística para a idade (OR, 2,86; IC95%, 1,04 - 7,84;  $p=0,04$ ; como variável categórica: idade  $> 71$  anos), índice MD do CV como variável contínua (OR, 0,83; IC95%, 0,75 - 0,91;  $p < 0,01$ ) e índice MD do CV como variável categórica (OR, 9,20; IC95%, 3,05 - 27,73;  $p < 0,01$ ; variável categórica: MD  $\leq -3,32$  dB). Nenhum parâmetro de variação pressórica, seja os de longo prazo, seja aqueles obtidos através do TSH, apresentou associação significativa com a progressão da doença (o parâmetro com melhor significância estatística foi a flutuação de LP, com  $p = 0,10$ ). A análise multivariada (incluindo todas as variáveis com  $p \leq 0,20$ ) revelou que apenas o MD, como variável categórica (OR, 1,11; 95% CI, 1,01 - 1,20;  $p < 0,01$ ), permaneceu significativamente associado com a progressão do CV (tabela 9). Por fim, a investigação da capacidade de cada parâmetro em separar corretamente olhos com progressão daqueles sem progressão do dano glaucomatoso revelou valores de área embaixo da curva ROC (do inglês *areas under the receiver operating characteristic curves*) de 0.51 a 0.59, mostrando um performance ruim tanto para parâmetros de longo prazo quanto para aqueles obtidos pelo TSH. Por exemplo, a acurácia do pico do TSH foi de apenas 54%.

## 7. DISCUSSÃO

Ao tentarmos investigar os parâmetros de PIO e a aplicabilidade do TSH encontramos que existe uma correlação forte entre os parâmetros de variação da PIO e que o TSH não mimetiza os valores da PIO de longo prazo, nem nos ajuda a explicar o dano funcional assimétrico no glaucoma ou a separar os glaucomas estáveis dos progressores.

Com relação a avaliação dos parâmetros de variação da PIO, os estudos encontram resultados conflitantes com relação a qual parâmetro seria mais importante para a avaliação do glaucoma. Uma explicação plausível parece ser as populações heterogêneas incluídas em cada estudo, como sublinhado por Caprioli et al.(68) Numa tentativa de reunir todos esses dados, os autores sugeriram que pacientes com danos avançados, com valores médios de PIO mais baixos, são aqueles que tem um benefício maior de ter pequenas variações de PIO do que aquelas com doença precoce, que suportam variações de PIO mais altas. Um segundo motivo pode estar relacionado à colinearidade, o que acontece sempre que duas variáveis altamente correlacionadas estão numa mesma análise de regressão.

Em nosso primeiro estudo, documentamos uma correlação significativa entre todos os parâmetros de variação da PIO de longo prazo. A inclusão de variáveis de exposição altamente correlacionadas em um modelo de regressão não é recomendada, pois pode levar a resultados incorretos e má interpretação dos dados. Nesse contexto, relatos anteriores já haviam observado correlações lineares significativas entre os parâmetros de variação da PIO de longo prazo (como desfechos secundários desses estudos).(48, 50) Embora alguns estudos tenham levado em consideração a colinearidade durante a realização de suas

análises, a maioria deles não.(46-48,50) Assim, acreditamos que a colinearidade pode explicar em parte os resultados discrepantes entre esses estudos que investigam a relação entre os parâmetros de variação da PIO de longo prazo e o prognóstico do glaucoma.

Já no nosso segundo estudo, correlacionando os parâmetros de variação da PIO de longo prazo e aqueles obtidos pelo TSH, e encontramos que o TSH não pode refletir o perfil da PIO de longo prazo de pacientes com GPAA estáveis, e além disso, muitos desses casos apresentaram picos significativos de PIO pelo teste, apesar de apresentar doença estável de longa data. Normalmente, ao adotar um teste provocativo como o TSH no consultório, pode-se esperar: (1) estimar o perfil da PIO dos pacientes e (2) obter o pico e flutuação da PIO, que poderia eventualmente ser usado como fator de risco para progressão da doença.(30, 69) Neste nosso estudo prospectivo, embora a média e os valores de pico da PIO pelo TSH tenham se correlacionado significativamente com os valores de média e pico da PIO de longo prazo, a concordância foi baixa. Além disso, quase 40% desses olhos com mais de três anos de GPAA estável apresentaram picos de PIO significativos no TSH. Esse alto percentual de olhos com picos significativos (valores maiores do que 25% em relação à média) podem ser explicados por 2 coisas: ou são resultados falsos-positivos; ou o que acreditamos ser menos provável, esses pacientes estáveis de longa data (40%) passariam a progredir de agora em diante. Sendo assim, buscamos aprofundar nossa investigação entre o TSH e o prognóstico do glaucoma de duas formas: primeiramente através da comparação de valores obtidos com o TSH em olhos com glaucoma marcadamente assimétrico (nosso terceiro estudo), e principalmente através da investigação e

comparação de valores obtidos com o TSH em estudo com desenho de caso-controle incluindo pacientes estáveis de longa data e pacientes com progressão documentada (nosso quarto estudo).

Em relação ao nosso terceiro estudo, corroborando com o estudo da literatura, encontrou que a resposta da PIO ao TSH não difere significativamente entre os olhos com glaucoma assimétrico, já que as diferenças pressóricas encontrados entre os grupos não tem significado clínico.(60)

No estudo retrospectivo citado acima, foram incluídos 101 olhos com GPAA e perda de CV assimétrica. Susanna e cols (60) encontraram que os olhos com pior MD do CV tiveram maior pico e flutuação da PIO durante o TSH. Comparando os olhos com diferenças significativas de MD do CV (MD médio entre os grupos com melhor e pior dano do CV foi de -4,6dB e -9,0dB, respectivamente), os autores encontraram uma diferença média de pico de PIO de 0,7mmHg e uma diferença média de flutuação de 0,8mmHg.(60) Em suas conclusões, os autores afirmaram que esses achados demonstraram uma menor capacidade de olhos com pior lesão glaucomatosa para responder ao estímulo de TSH, levando à elevação transitória da PIO.(60) Embora essas diferenças fossem significativas do ponto de vista estatístico, pode-se notar que sua significância clínica parece questionável (diferenças médias de menos de 1mmHg). Acreditamos que é importante discutir as principais implicações clínicas de nossos achados. Ao lidar com pacientes com GPAA com danos assimétricos e medidas semelhantes de PIO no consultório, os médicos podem estar propensos a investigar o perfil de variação da PIO dos pacientes, especialmente por meio de testes provocativos. Os resultados dessa

investigação poderiam até ser usados no manejo desses pacientes. O raciocínio seria que um olho com doença mais avançada teria uma função trabecular mais debilitada e, portanto, uma resposta com PIO aumentada (flutuação e pico) ao TSH. Nossos resultados sugerem que, em pacientes com GPAA não operados, dentro dessa faixa etária, sob um regime médico similar e dentro dessa faixa de perda de CV assimétrica, a resposta da PIO ao TSH não difere significativamente entre os olhos com glaucoma assimétrico. Nesse contexto, o TSH não acrescentaria nenhuma informação significativa a esses casos.

Portanto, podemos supor que outros fatores, não investigados no presente estudo, poderiam estar relacionados ao estado de CV do paciente e explicariam melhor a perda de CV assimétrica entre os olhos. Dentre os fatores previamente investigados em olhos com glaucoma assimétrico, podemos citar os mecanismos vasculares,(58, 61-63) decúbito lateral(59) e lado preferido para dormir.(23) Podemos inferir também fatores como a diferença no tempo de aparecimento da doença e a PIO não tratada podem interferir na assimetria da doença. Os valores e o nível de dano glaucomatoso entre os olhos no momento do diagnóstico devem ser levados em consideração.

No nosso quarto estudo, encontramos que idade e nível dano funcional foram os fatores associados a progressão do glaucoma. Esses dois fatores tem sido consistentemente associados a progressão da doença, onde pacientes mais idosos e olhos com maior dano funcional tem maior chance de desenvolvimento ou progressão do glaucoma independente de parâmetros pressóricos. (2,4,5,9,70)



Em relação aos estudos avaliando o papel da variação da PIO no prognóstico do glaucoma, conforme já discutido na parte de Revisão de Literatura, os resultados são conflitantes.

Considerando os poucos estudos relacionando dados pressóricos obtidos através de testes de estresse (TSH) com o prognóstico do glaucoma, existem dois trabalhos de um mesmo centro que contrastam com os nossos resultados. Nesses dois estudos, sendo um retrospectivo e outro prospectivo, apenas os resultados do TSH se relacionaram com a progressão do glaucoma. (30, 69) Apesar desses 2 estudos terem um objetivo inicial de pesquisa similar ao nosso, alguns aspectos do desenho do estudo podem justificar as diferenças com relação aos resultados. Algumas características específicas e peculiaridades desses estudos já foram tema de carta publicada. (71) Em um primeiro momento, chama atenção o fato de nenhum outro fator, dentre os vários já bem estabelecido para progressão do glaucoma, além do parâmetro pressórico obtido pelo TSH, terem sido identificados. Em um segundo momento chama atenção a alta taxa de progressão observada em pacientes tratados em um curto intervalo de tempo. Taxa essa muito superior a maior parte dos estudos publicados. Por fim, em relação ao estudo prospectivo (69) chamou a atenção que pacientes que tinham maiores valores de pico do TSH no início do estudo (valores que estavam associados a PIO inicial mais alta), tiveram maior risco de progressão, mesmo tendo maior chance de serem excluídos durante o estudo por terem atingido a PIO limite estabelecida pelos autores.

## **8. CONCLUSÕES**

### **8.1 PRIMEIRO ESTUDO – ANÁLISE DE CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DE VARIAÇÃO DA PRESSÃO INTRAOCULAR DE LONGO PRAZO**

Em conclusão, do ponto de vista clínico, todos os parâmetros de variação da PIO de longo prazo parecem ser complementares e relevantes para o prognóstico do glaucoma, mas cada um deles contribui de forma diferente de acordo com as características dos pacientes e a gravidade da doença. De um ponto de vista mais científico ou investigativo, como todos esses parâmetros de variação da PIO de longo prazo parecem ser altamente correlacionados (colineares), sua inclusão como variáveis individuais em um modelo de regressão múltipla poderia levar a interpretações errôneas dos dados. Acreditamos que esse fato deva ser levado em consideração ao analisar os resultados de estudos avaliando a relação entre os parâmetros de variação da PIO de longo prazo e o prognóstico do glaucoma.

### **8.2 SEGUNDO ESTUDO – ANÁLISE DE CORRELAÇÃO E CONCORDÂNCIA ENTRE PARÂMETROS DA PRESSÃO INTRAOCULAR DE LONGO PRAZO E PELO TESTE DE SOBRECARGA HÍDRICA**

Embora alguns parâmetros de variação da PIO baseados no TSH e nas medidas da PIO de longo prazo estejam significativamente correlacionados, os resultados do TSH não refletem o perfil da PIO de longo prazo de pacientes

com GPAA estável, pois sua concordância é baixa. Muitos desses pacientes podem apresentar picos de PIO significativos pelo TSH, apesar de terem doença estável de longa data e do regime medicamentoso inalterado. Portanto, sugerimos que os resultados do TSH não devem ser utilizados nem como ferramenta única de prever doença instável nem para mudar o regime de tratamento em pacientes sem progressão anatômica / funcional.

### **8.3 TERCEIRO ESTUDO – ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DA PRESSÃO INTRAOCULAR OBTIDOS PELO TESTE DE SOBRECARGA HÍDRICA E FUNÇÃO VISUAL EM GLAUCOMA**

Em suma, nossos resultados indicam que não apenas os parâmetros de variação da PIO de longo prazo, mas também os derivados do TSH não parecem correlacionar com o status de CV dos pacientes nem diferem significativamente entre olhos com dano de CV assimétrico. Esses achados sugerem que outros fatores podem explicar essa assimetria funcional e que o TSH não acrescenta informações significativas nesses casos.

### **8.4 QUARTO ESTUDO – ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DA PRESSÃO INTRAOCULAR OBTIDOS PELO TESTE DE SOBRECARGA HÍDRICA E PROGRESSÃO DO GLAUCOMA**

Nossos resultados sugerem que os parâmetros pressóricos derivados do TSH (nem aqueles relacionados à PIO de longo prazo) não podem distinguir entre olhos com glaucoma estável e olhos com progressão da doença, não

sendo então o TSH uma ferramenta adequada para estimar risco de progressão. Embora a PIO seja um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento e progressão do glaucoma, outros fatores como idade, estágio da doença, entre outros provavelmente relacionados à suscetibilidade individual ao dano glaucomatoso, parecem desempenhar um papel importante, independente do nível da PIO.

## 9. CONCLUSÕES GERAIS

Nesse momento, levando em consideração todos os resultados destes quatro estudos e os colocando em contexto com a literatura disponível, acreditamos que seja importante fazer algumas inferências e conclusões gerais. Antes de falarmos sobre o TSH, é essencial discutirmos os achados relacionados aos parâmetros pressóricos em si. É muito comum que os diferentes parâmetros de variação pressórica (pico, flutuação e média; na verdade, a média é uma medida de tendência central) sejam tratados como métricas isoladas, seja na literatura médica, seja em discussões clínicas. Afirmações como: “a flutuação é mais importante que a média” ou “o pico é mais importante que a flutuação” são comuns. Nesse contexto, existe grande disparidade entre os artigos abordando o tema. Nossos achados sugerem que esses parâmetros são altamente correlacionados (principalmente o pico e a média), e não devam então ser abordados como métricas isoladas de um modo geral. Saindo da parte dos parâmetros pressóricos para discutir os resultados relacionados a utilidade do TSH no manejo do glaucoma em si (foco principal desse projeto de pesquisa), nossos achados se resumem a seguinte conclusão: os dados pressóricos derivados do TSH não são capazes de estimar com precisão o perfil pressórico de longo prazo, não se correlacionam com o dano funcional glaucomatoso (nem diferem entre olhos com glaucoma marcadamente assimétrico) e não parecem explicar a diferença entre olhos estáveis e olhos com progressão da doença. Ao nosso ver, isso deixa claro que em pacientes tratados (dentro da faixa de PIO da população do nosso estudo), outros fatores relacionados à suscetibilidade individual ao dano glaucomatoso,

independentes dos parâmetros de variação da PIO (seja pelo TSH ou a PIO de longo prazo), parecem ter um papel relevante no prognóstico da doença. Importante ressaltar dois pontos: (1) nossos resultados devem ser considerados para pacientes com GPAA, em tratamento clínico (não operados), com esse nível de comprometimento anátomo-funcional e principalmente nessa faixa pressórica; (2): por outro lado, embora já tenha se passado várias décadas desde a descrição do TSH, existem pouquíssimos estudos relacionando o teste com o nível de dano funcional e ao risco de progressão do glaucoma, sendo a grande maioria com desenho retrospectivo e elaborados por um único grupo.(30,60,69,71) Sendo assim, acreditamos que nossos resultados acrescentam dados importantes para esse tópico controverso e motivo de grande discussão entre os médicos e pesquisadores no Brasil.

## 10. ANEXOS

### 10.1 TABELAS

**TABELA 1 – Características demográficas e oculares dos pacientes**

Variáveis	Grupo (n=63)
Idade (anos) *	61±12
Gênero (F/M)	37 (59%) / 26 (41%)
Raça (C/O)	38 (60%) / 25 (40%)
FU (years) ,	4,5±1,3
#CV*	5,4±2,0
MD (dB) *	-3,7±4.4
VFI (%)*	92±11

F, feminino; M, masculino; C, caucasiana; O, outros; FU, acompanhamento (do inglês, *follow-up*); #CV, número de campos visuais durante o acompanhamento; MD, índice de desvio médio do campo visual (do inglês, *mean deviation*); VFI, índice do campo visual (do inglês, *visual field index*).

\* Os dados são apresentados como média ± desvio-padrão.

**TABELA 2 – Características demográficas e oculares dos pacientes**

<b>Variáveis*</b>	<b>Grupo (n=63)</b>
Idade (anos)	60,7±11,8
Gênero (Mulher/Homem)	37 (59%) / 26 (41%)
Raça (Caucasiano/Outros)	38 (60%) / 25 (40%)
Paqui (µm)	506,4±38,9
N med	1,7±0,8
FU (anos)	4,5±1,3
#CV	6,0±1,5
MD do CV(dB)	-3,7±4,4
VFI(%)	92,1±10,8

Paqui, paquimetria- espessura corneana central; N med, número de medicações; FU, acompanhamento (do inglês, *follow-up*); #CV, número de campos visuais durante o acompanhamento; MD, índice de desvio médio do campo visual (do inglês, *mean deviation*); VFI, índice do campo visual (do inglês, *visual field index*).

\* Os dados são apresentados como média ± desvio-padrão.



**TABELA 3 – Parâmetros da PIO de longo prazo e pelo TSH**

<b>PIO (mmHg)*</b>	<b>PIO pelo TSH</b>	<b>PIO longo prazo</b>	<b>p</b>
Média	15,1±4,0	14,5±2,8	0,13
Pico	16,5±4,6	17,8±4,0	<0,05
Flutuação	3,1±2,2	6,5±3,3	<0,01

PIO, pressão intraocular; mmHg, milímetros de mercúrio.

\* Os dados são apresentados como média ± desvio-padrão.

**TABELA 4 – Comparação de parâmetros demográficos e oculares entre pacientes com e sem picos significativos de PIO durante o teste de sobrecarga hídrica**

<b>Variáveis*</b>	<b>Sem Picos da PIO significante (n=38)</b>	<b>Com picos da Pio significantes (n=25)</b>	<b>p</b>
Idade (anos)	60±11,4	62±12,3	0,49
Gênero (M/H)	21 / 17	16 / 9	0,49
Raça (C/O)	20 / 18	18 / 7	0,12
Paqui (µm)	498±40,3	519±33,6	0,03
FU (anos)	4,6±1,4	4,2±1,1	0,21
#CV	6,2±1,6	5,6±1,1	0,12
MD (dB)	-3,9±4,8	-3,6±3,8	0,81
VFI (%)	91,2±12,1	93,2±8,6	0,47

M, mulheres; H, homens; C, caucasiana; O, outros; Paqui, paquimetria-espessura corneana central; FU, acompanhamento (do inglês, *follow-up*); #CV, número de campos visuais durante o acompanhamento; MD, índice de desvio médio do campo visual (do inglês, *mean deviation*); VFI, índice do campo visual (do inglês, *visual field index*).

\* Os dados são dados como média ± desvio padrão.

**TABELA 5 – Características demográficas e oculares dos pacientes**

Variáveis*	Grupo (n=87)
Idade (anos)	61,9±12,5
Gênero (Mulher/Homem)	52 (59,8%) / 35 (40,2%)
Raça (Caucasiano/Outros)	58 (67,4%) / 28 (32,6%)
Paqui (µm)	506,7±35,5
FU (anos)	4,3±1,4
PIO inicial (mmHg)	13,4±2,9
N med	1,7±0,9
#CV†	5,0 (4,0, 6,0)
MD DO CV(dB) †	-2,6 (-7,3, -1,0)
VFI(%)†	96,0 (84,0, 99,0)

Paqui, paquimetria- espessura corneana central; FU, acompanhamento (do inglês, *follow-up*); N med, número de medicações; #CV, número de campos visuais durante o acompanhamento; MD, índice de desvio médio do campo visual (do inglês, *mean deviation*); VFI, índice do campo visual (do inglês, *visual field index*).

\* As variáveis normalmente distribuídas são apresentadas como média ± desvio padrão; as variáveis não normalmente distribuídas são descritas como mediana, intervalo interquartil.

† As variáveis não normalmente distribuídas são descritas como mediana, intervalo interquartil.

**TABELA 6 – Características dos olhos com melhores e piores valores do índice de desvio médio do campo visual (MD).**

Variáveis	Olhos com melhor MD	Olhos com pior MD	p
Paqui (µm)	509,3±31,3	511,5±30,9	0,212
MD (dB)†	-2,6 (-4,8, -0,7)	-9,8 (-12,1, -6,2)	<0,001
VFI (%)†	95,5 (86,5, 99,0)	78,5 (69,0, 88,0)	<0,001
N Med	1,7±0,8	1,8±0,9	0,354
PIO inicial (mmHg)	13,5±2,6	13,4±2,5	0,670
Média da PIO de LP (mmHg)	13,8±2,1	14,0±1,8	0,452
Pico da PIO de LP (mmHg)	16,2±2,8	16,6±2,6	0,400
Flutuação da PIO de LP (mmHg)†	5,0 (2,5, 7,0)	5,0 (4,0, 6,0)	0,829
Média da PIO - TSH (mmHg)	14,7±3,0	14,8±2,9	0,851
Pico da PIO - TSH (mmHg)	15,8±3,4	16,0±3,5	0,748
Flutuação da PIO - TSH (mmHg)*	2,8±1,7	2,9±1,7	0,913

Paqui, paquimetria; MD, índice de desvio médio do campo visual (do inglês, *mean deviation*); VFI, índice do campo visual (do inglês, *visual field index*); N Med, número de medicamentos antiglaucomatosos; LP, a longo prazo; PIO, pressão intraocular; TSH, teste de sobrecarga hídrica.

\* As variáveis normalmente distribuídas são apresentadas como média ± desvio padrão

† As variáveis não normalmente distribuídas são descritas como mediana, intervalo interquartilico.

**TABELA 7. Características demográficas e oculares dos pacientes**

Variáveis	Controles (n=67)	Casos (n=26)	p
Idade (anos)*	61±11.8	65±13.8	0,15
Gênero (M/H)	40 (60%) / 27 (40%)	16 (62%) / 10 (38%)	0,87
Raça (C/O)	42(63%) / 25 (37%)	17 (65%) / 9 (35%)	0,47
Paqui (µm)†	507±39.0	515 (488.0, 538.0)	0,32
FU (anos)†	4.0 (3.0,5.0)	4.1±1.3	0,33
#CV†	5.0 (4.0,6.0)	5.1±1.8	0,85
MD do CV (dB)†	-2.2 (-4.6,-0.75)	-9.75±7.6	<0,0001
VFI (%)†	98 (91.2,99.0)	73.1±25.8	<0,0001

M, mulheres; H, homens; C, caucasiana; O, outros; Paqui, (paquimetria) espessura corneana central; FU, acompanhamento; #CV, número de campos visuais durante o acompanhamento; MD, índice de desvio médio do campo visual (do inglês, *mean deviation*); VFI, índice do campo visual (do inglês, *visual field index*);

\* Os dados são dados como média ± desvio padrão.

† Dados não normalmente distribuídos são mostrados como mediana (primeiro quartil, terceiro quartil)

**TABELA 8 – Parâmetros de PIO de longo prazo e pelo TSH em pacientes com e sem progressão**

<b>PIO (mmHg)*</b>	<b>Não progressores</b>	<b>Progressores</b>	<b>p</b>
<b>Longo-prazo</b>			
Média	14.5±2.8	14.5±2.4	0.98
Pico†	17(15.0,20.0)	17.0±2.9	0.82
Flutuação†	6(4.0,8.0)	5.1±2.3	0.17
<b>TSH</b>			
Média	15.1±3.9	15.6±3.6	0.57
Pico	16.5±4.5	17.4±4.1	0.35
Flutuação†	2(2.0,4.0)	3(2.0,5.0)	0.28

PIO, pressão intraocular; mmHg, milímetros de mercúrio.

\* Os dados normalmente distribuídos são mostrados como média ± desvio padrão.

† Dados não normalmente distribuídos são mostrados como mediana (primeiro quartil, terceiro quartil)

**TABELA 9 – Fatores associados com a progressão do glaucoma**

Análise Univariada				Análise Multivariada		
Variável	OR	95% C I	p	OR	95% C I	p
Idade (anos)	1.3	0.98-1.07	0.15*	1.01	0.94-1.07	0.71
Idade >71	2.86	1.04-7.84	0.04*	0.95	0.18-4.93	0.96
N Med	1.17	0.72-1.90	0.50			
FU (anos)	0.79	0.56-1.13	0.20*	0.87	0.55-1.40	0.59
Paqui(μm)	1.00	0.99-1.13	0.34			
Média LP	0.99	0.84-1.18	0.98			
Pico LP	0.99	0.82-1.08	0.48			
Flutuação LP	0.86	0.73-1.02	0.10*	0.92	0.73-1.18	0.54
Média TSH	1.03	0.92-1.16	0.56			
Pico TSH	1.05	0.95-1.16	0.35			
Flutuação TSH	1.09	0.92-1.33	0.36			
MD (dB)	0.83	0.75-0.91	<0.01*	0.94	0.83-1.05	0.29
MD ≤-3.32	9.2	3.05-27.73	<0.01*	7.3	1.56-34.64	0.01

PIO, pressão intraocular; mmHg, milímetros de mercúrio; Paqui, paquimetria; MD, índice de desvio médio do campo visual (do inglês, *mean deviation*); FU, acompanhamento (do inglês, *follow-up*); N med, número de medicamentos antiglaucomatosos; LP, a longo prazo; PIO, pressão intraocular; TSH, teste de sobrecarga hídrica.

\* Os dados são dados como média ± desvio padrão.

\* Apenas variáveis com valor P inferior a 0,20 na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado.

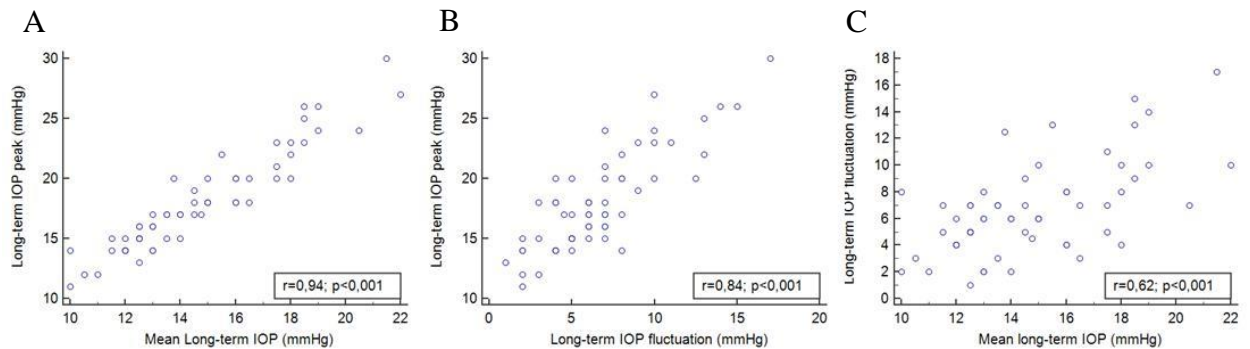
† Análise de regressão logística

---

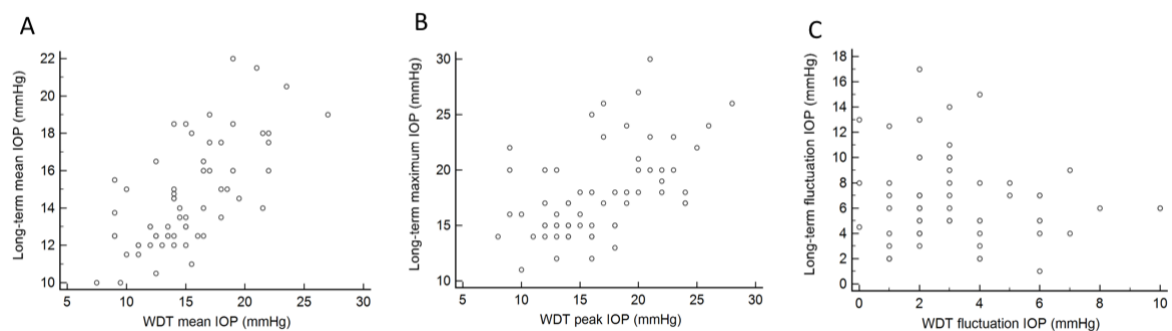


## 10.2 FIGURAS

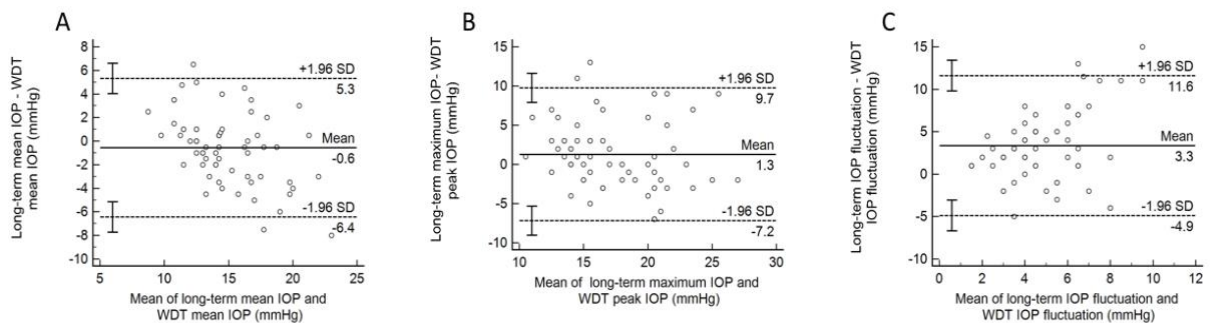
**FIGURA 1 – Gráfico de dispersão mostrando a correlação entre a média da PIO e o pico da PIO (A), o pico médio da PIO e a flutuação da PIO (B); e PIA média e flutuação da PIO (C)**



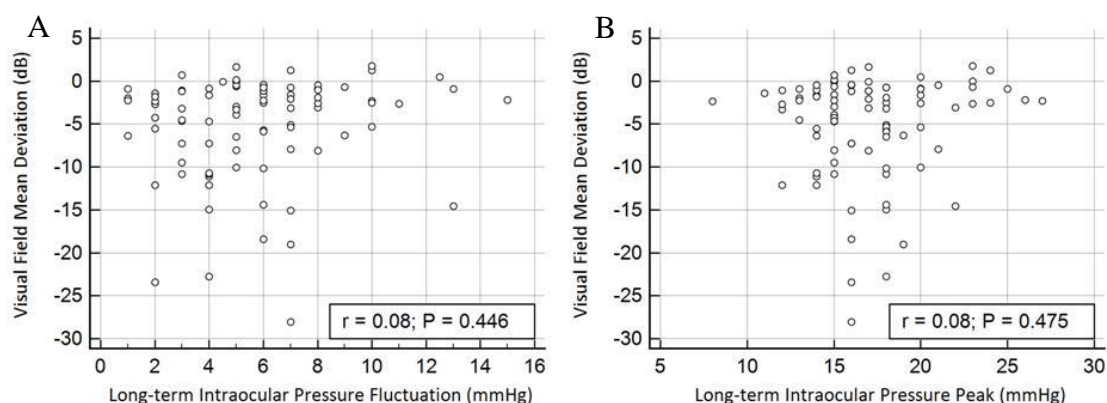
**FIGURA 2 – Correlações entre o teste de sobrecarga hídrica (TSH) e os parâmetros de pressão intraocular de longo prazo (A, média da PIO; B, pico da PIO; C, flutuação da PIO)**



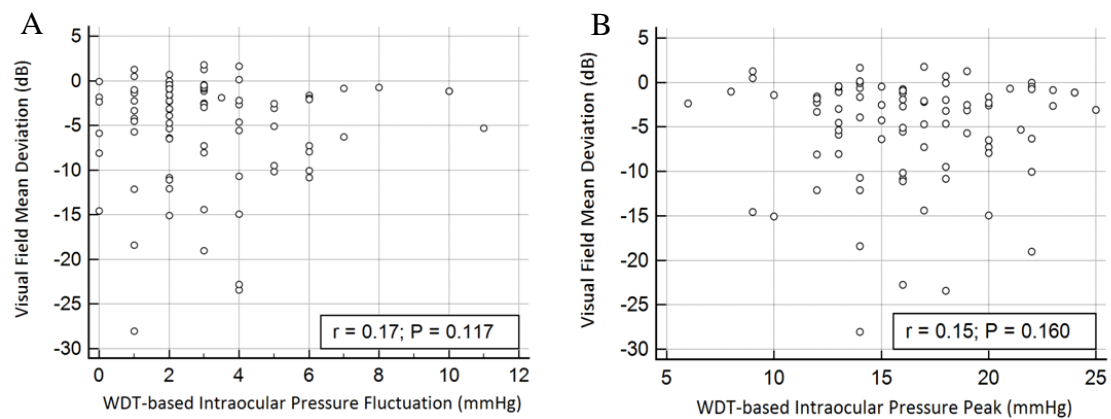
**FIGURA 3 – Análise de Bland-Altman para o teste de sobrecarga hídrica (TSH) e os parâmetros de pressão intraocular de longo prazo (A, média da PIO; B, pico da PIO; C, flutuação da PIO). As barras de erro representam o intervalo de confiança de 95% para os limites superior e inferior de concordância.**



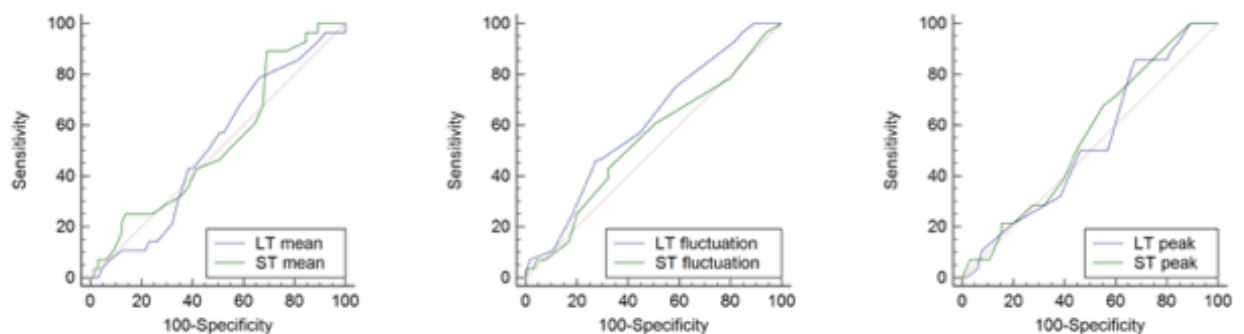
**FIGURA 4 – Gráfico de dispersão que descreve a correlação entre a flutuação da PIO de longo prazo e o MD do CV (A); Gráfico de dispersão que descreve a correlação entre o pico da PIO de longo prazo e o MD do CV (B). Coeficientes parciais de correlação e valores de p também são fornecidos (ajustados para a PIO basal e número de medicamentos antiglaucomatosos).**



**FIGURA 5 – Gráfico de dispersão que descreve a correlação entre a flutuação da PIO do TSH e o MD do CV (A); Gráfico de dispersão que descreve a correlação entre o pico de PIO do TSH e o MD do CV (B). Coeficientes parciais de correlação e valores de p também são fornecidos (ajustados para a PIO basal e número de medicamentos antiglaucomatosos).**



**FIGURA 6 – Curva ROC para cada parâmetro de variação de PIO de longo prazo e pelo TSH.**



## 11. REFERÊNCIAS

1. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. Br J Ophthalmol. 1996;80(5):389-93.
2. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Am J Ophthalmol. 1998;126(4):487-97.
3. Weinreb RN, Leung CK, Crowston JG, Medeiros FA, Friedman DS, Wiggs JL, et al. Primary open-angle glaucoma. Nature reviews Disease primers. 2016;2:16067.
4. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. Am J Ophthalmol. 2000;130(4):429-40.
5. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Am J Ophthalmol. 1998;126(4):498-505.
6. Aptel F, Denis P. [Risk factors of glaucoma progression: intraocular pressure fluctuations]. Journal francais d'ophtalmologie. 2011;34(6):400-2.
7. Cartwright MJ, Anderson DR. Correlation of asymmetric damage with asymmetric intraocular pressure in normal-tension glaucoma (low-tension glaucoma). Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960). 1988;106(7):898-900.
8. Cheung CY, Li SL, Chan N, Wong MO, Chan PP, Lai I, et al. Factors Associated With Long-term Intraocular Pressure Fluctuation in Primary Angle

Closure Disease: The CUHK PACG Longitudinal (CUPAL) Study. J Glaucoma. 2018;27(8):703-10.

9. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960). 2002;120(10):1268-79.

10. Sit AJ, Nau CB, McLaren JW, Johnson DH, Hodge D. Circadian variation of aqueous dynamics in young healthy adults. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49(4):1473-9.

11. Kotecha A, Crabb DP, Spratt A, Garway-Heath DF. The relationship between diurnal variations in intraocular pressure measurements and central corneal thickness and corneal hysteresis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(9):4229-36.

12. Oltulu R, Satirtav G, Ersan I, Soylu E, Okka M, Zengin N. The Effect of Dehydration and Fasting on Corneal Biomechanical Properties and Intraocular Pressure. Eye & contact lens. 2016;42(6):392-4.

13. Pimentel LG, Gracitelli CP, da Silva LS, Souza AK, Prata TS. Association between Glucose Levels and Intraocular Pressure: Pre- and Postprandial Analysis in Diabetic and Nondiabetic Patients. Journal of ophthalmology. 2015;2015:832058.

14. Coleman DJ, Trokel S. Direct-recorded intraocular pressure variations in a human subject. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960). 1969;82(5):637-40.

15. Johnstone MA. The aqueous outflow system as a mechanical pump: evidence from examination of tissue and aqueous movement in human and non-human primates. *J Glaucoma*. 2004;13(5):421-38.
16. Mauger RR, Likens CP, Applebaum M. Effects of accommodation and repeated applanation tonometry on intraocular pressure. *American journal of optometry and physiological optics*. 1984;61(1):28-30.
17. Teng C, Gurses-Ozden R, Liebmann JM, Tello C, Ritch R. Effect of a tight necktie on intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(8):946-8.
18. Higginbotham EJ, Kilimanjaro HA, Wilensky JT, Batenhorst RL, Hermann D. The effect of caffeine on intraocular pressure in glaucoma patients. *Ophthalmology*. 1989;96(5):624-6.
19. Schuman JS, Massicotte EC, Connolly S, Hertzmark E, Mukherji B, Kunen MZ. Increased intraocular pressure and visual field defects in high resistance wind instrument players. *Ophthalmology*. 2000;107(1):127-33.
20. Malihi M, Sit AJ. Effect of head and body position on intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2012;119(5):987-91.
21. De Moraes CG, Susanna R, Jr., Ritch R. The water drinking test. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(3):559-60; author reply 60.
22. Leydhecker W. The water-drinking test. *Br J Ophthalmol*. 1950;34(8):457-79.
23. Prata TS, De Moraes CG, Kanadani FN, Ritch R, Paranhos A, Jr. Posture-induced intraocular pressure changes: considerations regarding body position in glaucoma patients. *Survey of ophthalmology*. 2010;55(5):445-53.

24. Arora T, Bali SJ, Arora V, Wadhwani M, Panda A, Dada T. Diurnal versus office-hour intraocular pressure fluctuation in primary adult onset glaucoma. *Journal of optometry*. 2015;8(4):239-43.
25. Cronemberger S, Silva AC, Calixto N. Importance of intraocular pressure measurement at 6:00 a.m. in bed and in darkness in suspected and glaucomatous patients. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2010;73(4):346-9.
26. Susanna R, Jr., Clement C, Goldberg I, Hatanaka M. Applications of the water drinking test in glaucoma management. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2017;45(6):625-31.
27. Kanadani FN, Moreira T, Campos LF, Vianello MP, Corradi J, Dorairaj SK, et al. A New Provocative Test for Glaucoma. *Journal of current glaucoma practice*. 2016;10(1):1-3.
28. Razeghinejad MR, Tajbakhsh Z, Nowroozzadeh MH, Havens SJ, Ghate D, Gulati V. The Water-Drinking Test Revisited: An Analysis of Test Results in Subjects with Glaucoma. *Seminars in ophthalmology*. 2018;33(4):517-24.
29. Roth JA. Inadequate diagnostic value of the water-drinking test. *Br J Ophthalmol*. 1974;58(1):55-61.
30. Susanna R, Jr., Vessani RM, Sakata L, Zacarias LC, Hatanaka M. The relation between intraocular pressure peak in the water drinking test and visual field progression in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(10):1298-301.
31. Susanna R, Jr., Medeiros FA, Vessani RM, Giampani J, Jr., Borges AS, Jordao ML. Intraocular pressure fluctuations in response to the water-drinking provocative test in patients using latanoprost versus unoprostone. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2004;20(5):401-10.

32. Medeiros FA, Pinheiro A, Moura FC, Leal BC, Susanna R, Jr. Intraocular pressure fluctuations in medical versus surgically treated glaucomatous patients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2002;18(6):489-98.
33. De Smedt S. Noninvasive intraocular pressure monitoring: current insights. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1385-92.
34. Liu JH, Kripke DF, Twa MD, Hoffman RE, Mansberger SL, Rex KM, et al. Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in the aging population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(12):2912-7.
35. Liu JH, Zhang X, Kripke DF, Weinreb RN. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(4):1586-90.
36. Drance SM. The significance of the diurnal tension variations in normal and glaucomatous eyes. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960).* 1960;64:494-501.
37. Kitazawa Y, Horie T. Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1975;79(4):557-66.
38. Konstas AG, Mantziris DA, Cate EA, Stewart WC. Effect of timolol on the diurnal intraocular pressure in exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960).* 1997;115(8):975-9.
39. Liu JH, Kripke DF, Hoffman RE, Twa MD, Loving RT, Rex KM, et al. Nocturnal elevation of intraocular pressure in young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(13):2707-12.
40. Liu JH, Kripke DF, Hoffman RE, Twa MD, Loving RT, Rex KM, et al. Elevation of human intraocular pressure at night under moderate illumination. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(10):2439-42.



41. Jurgens C, Grossjohann R, Tost FH. Relationship of systemic blood pressure with ocular perfusion pressure and intraocular pressure of glaucoma patients in telemedical home monitoring. *Med Sci Monit.* 2012;18(11):Mt85-9.
42. Mansouri K, Weinreb RN, Medeiros FA. Is 24-hour intraocular pressure monitoring necessary in glaucoma? *Seminars in ophthalmology.* 2013;28(3):157-64.
43. Choi J, Kim KH, Jeong J, Cho HS, Lee CH, Kook MS. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(1):104-11.
44. Graham SL, Drance SM. Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Survey of ophthalmology.* 1999;43 Suppl 1:S10-6.
45. Sung KR, Lee S, Park SB, Choi J, Kim ST, Yun SC, et al. Twenty-four hour ocular perfusion pressure fluctuation and risk of normal-tension glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(11):5266-74.
46. Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM, Alencar LM, Sample PA, Vasile C, et al. Long-term intraocular pressure fluctuations and risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma. *Ophthalmology.* 2008;115(6):934-40.
47. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology.* 2008;115(7):1123-9.e3.
48. Bengtsson B, Heijl A. Diurnal IOP fluctuation: not an independent risk factor for glaucomatous visual field loss in high-risk ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(6):513-8.
49. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study

comparing initial treatment randomized to medications or surgery.

Ophthalmology. 2001;108(11):1943-53.

50. De Moraes CG, Juthani VJ, Liebmann JM, Teng CC, Tello C, Susanna R, Jr., et al. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma.

Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960). 2011;129(5):562-8.

51. Colombo L, Fogagnolo P, Montesano G, De Cilla S, Orzalesi N, Rossetti L. Strategies to estimate the characteristics of 24-hour IOP curves of treated glaucoma patients during office hours. BMC Ophthalmol. 2016;16:15.

52. Konstas AG, Kahook MY, Araie M, Katsanos A, Quaranta L, Rossetti L, et al. Diurnal and 24-h Intraocular Pressures in Glaucoma: Monitoring Strategies and Impact on Prognosis and Treatment. Adv Ther. 2018;35(11):1775-804.

53. Cheng J, Kong X, Xiao M, Sun X. Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in untreated patients with primary open-angle glaucoma. Acta ophthalmologica. 2016;94(6):e460-7.

54. Hatanaka M, Babic M, Susanna R, Jr. Reproducibility of the mean, fluctuation, and IOP peak in the diurnal tension curve. J Glaucoma. 2013;22(5):390-2.

55. Vasconcelos-Moraes CG, Susanna R, Jr. Correlation between the water drinking test and modified diurnal tension curve in untreated glaucomatous eyes. Clinics (Sao Paulo, Brazil). 2008;63(4):433-6.

56. Malerbi FK, Hatanaka M, Vessani RM, Susanna R, Jr. Intraocular pressure variability in patients who reached target intraocular pressure. Br J Ophthalmol. 2005;89(5):540-2.

57. Susanna CN, Susanna R, Jr., Hatanaka M, Susanna BN, Susanna FN, De Moraes CG. Comparison of Intraocular Pressure Changes During the Water Drinking Test Between Different Fluid Volumes in Patients With Primary Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27(11):950-6.
58. Costa VP, Sergott RC, Smith M, Spaeth GL, Wilson RP, Moster MR, et al. Color Doppler imaging in glaucoma patients with asymmetric optic cups. *J Glaucoma*. 1994;3 Suppl 1:S91.
59. Tang J, Li N, Deng YP, Qiu LM, Chen XM. Effect of body position on the pathogenesis of asymmetric primary open angle glaucoma. *International journal of ophthalmology*. 2018;11(1):94-100.
60. Susanna R, Jr., Hatanaka M, Vessani RM, Pinheiro A, Morita C. Correlation of asymmetric glaucomatous visual field damage and water-drinking test response. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(2):641-4.
61. Kac MJ, Solari HP, Velarde GC, Brazuna R, Cardoso GP, Ventura MP. Ocular pulse amplitude in patients with asymmetric primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res*. 2011;36(8):727-32.
62. Kuba GB, Austermann P, Kroll P. [Ocular blood flow in patients with asymmetric glaucoma]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2002;99(11):835-8.
63. Nicolela MT, Drance SM, Rankin SJ, Buckley AR, Walman BE. Color Doppler imaging in patients with asymmetric glaucoma and unilateral visual field loss. *Am J Ophthalmol*. 1996;121(5):502-10.
64. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the

onset of primary open-angle glaucoma. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960). 2002;120(6):701-13; discussion 829-30.

65. Matlach J, Bender S, Konig J, Binder H, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Investigation of intraocular pressure fluctuation as a risk factor of glaucoma progression. Clin Ophthalmol. 2019;13:9-16.

66. Prata TS, Dorairaj S, Trancoso L, Kanadani FN, Biteli LG, Furlanetto R, et al. Eyes with large disc cupping and normal intraocular pressure: using optical coherence tomography to discriminate those with and without glaucoma. Medical hypothesis, discovery & innovation ophthalmology journal. 2014;3(3):91-8.

67. Lopes FS, Dorairaj S, Junqueira DL, Furlanetto RL, Biteli LG, Prata TS. Analysis of neuroretinal rim distribution and vascular pattern in eyes with presumed large physiological cupping: a comparative study. BMC Ophthalmol. 2014;14:72.

68. Caprioli J, Varma R. Intraocular pressure: modulation as treatment for glaucoma. Am J Ophthalmol. 2011;152(3):340-4.e2.

69. De Moraes CG, Susanna R Jr, Sakata LM, Hatanaka M. Predictive Value of the Water Drinking Test and the Risk of Glaucomatous Visual Field Progression. J Glaucoma. 2017;26(9):767-773.

70. Prata DH: Prata TS, De Moraes CG, Teng CC, Tello C, Ritch R, Liebmann JM. Factors affecting rates of visual field progression in glaucoma patients with optic disc hemorrhage. Ophthalmology. 2010;117(1):24-9.

71. Prata TS, Dias DT. The Water-drinking Test and Glaucoma Progression: Considerations Regarding the Test Usefulness as an Independent Risk Assessment Tool. J Glaucoma. 2018;27(1):e25-e26.

